

Een onderzoek naar de werking van SGM-101, een fluorochroomgelabeld anti-carcino-embryonaal antilichaam voor fluorescentiegeleide beeldvorming om lokale uitgebreidheid en resectabiliteit te bepalen tijdens chirurgische resectie van pancreas ductaal adenocarcinoom na neoadjuvante behandeling.

Gepubliceerd: 21-02-2023 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510481-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deze studie evalueert het potentieel van NIR-fluorescentie beeldvorming als bijkomend chirurgisch hulpmiddel voor visualisatie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56065

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FLUOPANC-II

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

alvleesklier kanker, pancreas carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Subsidie A.L. Vahrmeijer, SurgiMab S.A.S.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarker evaluatie, Chirurgische techniek, Fluorescentie beeldvorming, Pancreas carcinoom

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Bepaling van de prestaties van SGM-101 als fluorescerende tracer voor NIR-fluorescentie-geleiding (FLI) tijdens chirurgische pancreasresecties na neoadjuvante therapie voor beoordeling van de (lokale) tumoromvang en afbakening van de primaire tumor, lokale lymfeklieren en potentiële afstandsmetastatische ziekte.

Uitkomstmaat: De mogelijkheid om de primaire pancreastumor, de lokale tumoromvang en resectabiliteitsstatus, met aangrenzende lymfeklieren en ook mogelijke afstandsmetastatische laesies nauwkeurig te visualiseren, met behulp van SGM-101 en specifieke NIR-beeldvormingssystemen. De visualisatie wordt gemeten aan de hand van de tumor-achtergrondverhouding (TBR) in in-vivo en ex-vivo setting. Een tumor-achtergrondverhouding (TBR) van ten minste $\geq 1,5$ biedt voldoende contrast voor adequate visualisatie/afbakening en zal daarom

worden gebruikt als afkapwaarde.

Secundaire uitkomstmaten

- Concordantie tussen het fluorescentiesignaal en de tumorstatus van gereseceerd weefsel, alsmede overeenstemming tussen het fluorescentiesignaal en de tumorstatus van de resectieranden.

Eindpunt: Overeenstemming met pathologieresultaten met betrekking tot de aanwezigheid van kanker en de beeldvormingsbeoordeling, gebaseerd op fluorescentiesignaal en de tumorstatus (incl. mate van CEA-expressie) van gebiopteerd of gereseceerd weefsel. Gemeten door berekening van de gevoeligheid voor nauwkeurig (tumor+) signaal.

- Beoordeling van intraoperatieve wijzigingen in het chirurgisch plan op basis van FLI (bv. uitbreiding, verkleining van de resectierand of aanvullende resectie) en correlatie van de nauwkeurigheid met de histopathologische ground truth.

Eindpunt: Registreren van aantal (en %) patiënten waarbij een intraoperatieve wijziging van chirurgisch plan werd doorgevoerd op basis van FLI en deze wijzigingen correleren met de histologische ground truth.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alvleesklierkanker is een van de meest voorkomende doodsoorzaken in de Verenigde Staten. Met een mediane overleving van minder dan 6 maanden is de prognose erg slecht. Na diagnose, is de 1 en 5-jaars overleving rond de 25% en 10%, respectievelijk. Chirurgische resectie is de enige curatieve behandeling, maar resulteert ook in betrekkelijk lage overleving en aanwezigerecidiefkans, afhankelijk van het stadium. In de zwelfde orde van grote is ook galweg kanker te vinden, deze kan worden ingedeeld op basis van ligging binnen of buiten de lever, extrahepatische galegtumoren houden veel anatomisch verband met alvleeskliertumoren, chirurgische behandeling is dan ook vaak hetzelfde: (partiele) alvleesklierresectie. Tijdens chirurgie, is het moeilijk om onderscheid te maken tussen maligne en benigne weefsel, met name als patiënten neoadjuvant behandeld zijn. Op dit moment is nabij-infrarood fluorescentie imaging een techniek met veel potentie om belangrijke structuren op te lichten tijdens de operatie. Fluorescerende stoffen kunnen intraveneus worden geïnjecteerd, die vervolgens specifiek hechten aan maligne cellen of tumor-geassocieerde structuren, zoals stroma of bloedvaten, en licht uitzenden in het nabij-infrarood spectrum (700-900 nm). Met speciaal uitgeruste camera-systemen, lichten tumoren dus letterlijk op en kan de chirurg tijdens de operatie real-time de tumoren compleet weghalen. cRGD-ZW800-1 is een nieuw ontwikkelde fluorescerende stof, die bindt aan integrines, welke geassocieerd zijn met de neo-angiogenese, en heeft de potentie om tumorcellen in de pancreas beter zichtbaar te maken tijdens chirurgie om zomeer complete chirurgische (R0) resecties te bewerkstelligen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510481-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deze studie evalueert het potentieel van NIR-fluorescentie beeldvorming als bijkomend chirurgisch hulpmiddel voor visualisatie en beoordeling van de lokale omvang en resectabiliteitsstatus van neoadjuvante behandelde gelokaliseerde pancreastumoren, lokale lymfeklierbetrokkenheid en potentiële afstandsmetastatische ziekte met behulp van een enkele intraveneuze dosis van 10mg SGM-101. Met als doel een verbeterde intra-operatieve chirurgische visuele guidance om nauwkeuriger te kunnen opereren, waar mogelijk de al het tumor-(geassocieerde) weefsel te verwijderen en gezond weefsel te sparen.

Onderzoeksopzet

Dit is een single-center prospectieve klinische cohort studie bij patiënten met neoadjuvant behandelde (borderline) resectabele en lokaal gevorderde (LAPC) pancreaskanker die een geplande chirurgische resectie ondergaan. In totaal zullen 48 patiënten (24 part A, 24 part B - gezonde vrijwilligers) prospectief worden geïncludeerd in deze studie. Met als doel om de prestaties van NIR-fluorescentiebeeldvorming te evalueren als een extra chirurgisch hulpmiddel

voor de visualisatie en bepaling van de lokale omvang van de primaire tumor, lymfeklierbetrokkenheid en occulte lever- en buikvliesmetastatische ziekte bij patiënten die een enkele dosis van 10 mg SGM-101 krijgen. De gekozen dosis is gebaseerd op de preklinische en fase I/II-resultaten bij patiënten met pancreas- en colorectale kanker.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventie: Eenmalige intraveneuze toediening van SGM-101 3-5 dagen voor de operatie. Intra-operatieve in-vivo beoordeling van NIR-fluorescentie van tumor, lymfeklieren, mogelijke verre metastasen en anatomisch gerelateerde structuren. Na resectie ex-vivoboordeling van NIR-fluorescentie van al het geresecteerde weefsel, op grove-macroscopie, bread-loafs en microscopic slides. Daarnaast zullen, als exploratief doel, tijdens en na de operatie bloedmonsters worden genomen om de concentratie van SGM-101 gelabelde extracellulaire vesicles te bepalen en de quantificatie van circulerende weefselmacrofagen (TiMa's) te beoordelen. Onderzoeksgeneesmiddel: Intraveneuze enkelvoudige bolusinjectie van de getargete NIR-fluorofoor SGM-101. Deze fluorescente stof bestaat uit de fluorofoor ZW800-1 geconjugeerd aan anti-CEA antilichaam. Beeldvorming: Intraoperatieve beeldvorming zal worden uitgevoerd met een CE-gemarkeerde nabij-infrarood (NIR) fluorescentiebeeldvormingssysteem: Quest Spectrum imaging platform (v2/3.0) voor open procedures. Met een NIR-beeldvormingssysteem kan een fluorescerend signaal van de tumor worden geëvalueerd. Bovendien zal het Quest Spectrum-platform ook worden gebruikt voor de evaluatie van ex-vivo fluorescentie van geresecteerd weefsel op de back table (back table imaging) en de pathologieafdeling (ex-vivo imaging), die tijdens en na elke procedure zal worden uitgevoerd.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die deelnemen aan deze studie zullen intraoperatieve NIR-fluorescentie beeldvorming ondergaan na injectie van een enkele bolusoplossing met de SGM-101 NIR-fluorofoor 3-5 dagen voor hun geplande operatie. In totaal moeten de deelnemers zich committeren aan een extra bezoek aan het ziekenhuis (ongeveer 4 uur) voor de toediening van het studiegeneesmiddel, alle andere onderzoeksactiviteiten vallen samen met de chirurgische opname en het standaardzorgtraject. Alle toedieningen van het studiegeneesmiddel vinden plaats in de kliniek onder medisch toezicht. De patiënten die het studiegeneesmiddel krijgen toegediend, blijven na de toediening van het studiegeneesmiddel twee uur in de kliniek en worden de dag van de operatie opnieuw opgenomen. Aldus kunnen de patiënten tijdens de verschillende behandelingen nauwlettend worden gevolgd op eventuele bijwerkingen. Eerdere klinische fase II en lopende fase III studies toonden geen ernstige bijwerkingen in verband met SGM-101. Hoewel het bij de toediening van een onderzoeksproduct mogelijk is dat onbekende bijwerkingen of (over)gevoelighedsreacties optreden. Op basis van ervaring met andere fluorescerende tracers zijn dergelijke reacties over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Eerdere klinische fase II en lopende fase III studies

toonden geen ernstige bijwerkingen in verband met SGM-101. Hoewel het bij de toediening van een onderzoeksproduct mogelijk is dat onbekende bijwerkingen of (over)gevoeligheidsreacties optreden. Op basis van ervaring met andere fluorescerende tracers zijn dergelijke reacties over het algemeen mild en van voorbijgaande aard.

Bij patiënten met verschillende solide tumoren, waaronder alvleesklierkanker, is gebleken dat NIR-fluorescentiebeeldvorming met behulp van tumorgerichte verbindingen veilig kan worden gevisualiseerd. Het extra risico van het gebruik van deze intraoperatieve camerasystemen voor NIR-fluorescentiebeeldvorming wordt verwaarloosbaar geacht wanneer in de workflow gestandaardiseerde intraoperatieve procedures voor interpretatie en besluitvorming op basis van NIR-fluorescentiesignalen worden geïmplementeerd. Indien het medisch verantwoord is ('safety and potential benefit') en de NIR-fluorescentiebeeldvorming extra omvang van de laesie in het operatievlak of aangrenzende lymfeklieren of afstandsziekte aantoont die niet zichtbaar is tijdens de eerste klinische beoordeling en WLI, zou de chirurg kunnen besluiten dit extra weefsel te resecteren wanneer dit veilig en chirurgisch haalbaar is. Aangezien deze fluorescentie+ verdachte laesie afzonderlijk naar de patholoog wordt gestuurd en geen invloed heeft op de preoperatief geplande chirurgische strategie (bv. afwijken van de geplande chirurgische resectie op basis van informatie die uitsluitend afkomstig is van fluorescentiebeeldvorming), wordt het chirurgisch plan voor de resectie niet gewijzigd. Volgens dit principe blijft de klinische beoordeling met WLI de gouden standaard tijdens de ingreep. Alle perioperatieve wijzigingen in het chirurgisch plan of de postoperatieve behandeling worden geregistreerd in het CRF. Op basis van deze strategie zou het voordeel van deelname voor de patiënten kunnen bestaan in een verbeterde intra-operatieve visualisatie van de lokale tumorstatus en -omvang, de (vasculaire) resectabiliteit en het chirurgische resectievlak aldaar. Postoperatief zal de patholoog, in aanvulling op de standaard histopathologische analyses, de extra (FLI+, WLI-) biopten/weefsel die afzonderlijk zijn gereceerd beoordelen op de aanwezigheid van maligne weefsel. Indien uit pathologisch onderzoek blijkt dat het extra (FLI+, WLI-) gereceerde weefsel "true positive" is, d.w.z. tumor+, kan dit een (oncologisch) voordeel voor de patiënt opleveren. Indien uit pathologisch onderzoek blijkt dat het extra (FLI+, WLI-) verwijderde weefsel 'vals positivereseceerde weefsel is minimaal in vergelijking met de omvang van de geplande operatie, de kans op schade door mogelijke resectie op basis van een fout-positief signaal kan als minimaal worden aangemerkt. Daarom wordt de potentiële schade voor de patiënt verwaarloosbaar geacht in vergelijking met het potentiële voordeel van een vollediger verwijdering van de tumor.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten (Part A):

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming voorafgaand aan elke door het onderzoek voorgeschreven procedure;
2. Patiënten ouder dan 18 jaar;
3. In staat zijn goed te communiceren met de Onderzoeker in de Nederlandse/Engelse taal en bereid zijn zich te houden aan de studiebeperkingen.
4. Neoadjuvant behandelde (gelokaliseerde) alvleesklierkanker en gepland voor een curatief-intent resectie

Deel B - Gezonde vrijwilligers

1. Eerdere toediening van SGM-101;
2. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven;
3. Elke aandoening die volgens de onderzoeker het welzijn van de patiënt of de studiedoelen in gevaar kan brengen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten (Part A):

1. Voorgeschiedenis van klinisch significante anafylactische reacties;
2. Eerder gebruik van SGM-101;
3. Zwangere vrouwen, of vrouwen die borstvoeding geven;
4. Elke aandoening die volgens de onderzoeker mogelijk het welzijn van de patiënt of de studiedoelen in gevaar kan brengen.

Part B - Healthy volunteers

1. Previous administration of SGM-101;
2. Pregnant women, or women giving breast feeding;
3. Any condition that the investigator considers to be potentially jeopardizing the patient's well-being or the study objectives.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	29-02-2024
Aantal proefpersonen:	60

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Quest Spectrum Platform imaging system v2/3.0
Registratie: Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: SGM-101
Generieke naam: Fluorochroom-gelebelde anti-carcino-embryonaal antigeen (CEA) monoklonaal antilichaam

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-02-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-09-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-11-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-09-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-10-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2023-510481-27-00
EudraCT	EUCTR2023-000026-28-NL
CCMO	NL82221.058.23